Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. Klewitz

Säurebasenhaushalt und Leukocytenschwankungen im Schlaf.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT
ZU MARBURG

vorgelegt von

Carl Schröder
approb. Arzt. aus Kassel-Bettenhausen.

Marburg 1936
Buchdruckerei Hermann Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg am 13. Juli 1936.

Referent: Professor Dr. med. Klewitz.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die Frage nach den Beziehungen zwischen Säurebasenhaushalt und peripherer Leukocytenzahl hat in den letzten Jahren eine intensive Bearbeitung gefunden. Als Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen kann festgestellt werden, daß Zusammenhänge zwischen Störungen des Säurebasenhaushalts und Blutbild insofern bestehen, als eine azidotische Stoffwechselrichtung mit Neigung zu neutrophiler Leukocytose und Kernverschiebung einherzugehen pflegt, während alkalotische Verschiebungen mit Neigung zu Leukocytenabfall und relativer Lymphocytose verknüpft erscheinen (Hoff). Vor allem bei schweren azidotischen Zuständen wird die geschilderte Abhängigkeit in charakteristischer und gesetzmäßiger Weise beobachtet, so ist eine neutrophile Leukocytose eine regelmäßige Begleiterscheinung des diabetischen Komas, und weiter sind hochgradige Leukocytenvermehrungen mit myeloischer Tendenz des Blutbildes bei den verschiedenartigsten azidotischen Störungen anderweitiger Genese beschrieben worden, so bei der akuten Mineralsäurevergiftung, bei der urämischen Azidose, nach schwerer Muskelarbeit, bei der Azidose der fieberhaften Infektionen (Literatur bei Habs).

Im Gegensatz zu diesen zahlreichen Untersuchungen über die Abhängigkeit des Blutbildes von schwerwiegenden krankheitsbedingten Eingriffen in den Säurebasenhaushalt haben die im physiologischen Tagesablauf auftretenden Schwankungen des Säurebasenbestandes bisher eine recht geringe Beachtung gefunden. Hier liegt nur eine einzige Arbeit vor. Habs versuchte, die in der Verdauungsperiode auftretenden Leukocytenbewegungen in Beziehung zu den gleichzeitig ablaufenden Schwankungen des Säurebasenbestandes zu setzen und konnte auch hier eine gesetzmäßige Abhängigkeit feststellen. Die durch Salzsäureabscheidung in den Magen zustandekommende initiale Verdauungsalkalose ist begleitet von einer Verminderung der Leukocytenzahl; die nachfolgende Azidose, die auf Rückresorption der Magensalzsäure und auf Sekretion des alkalischen Pankreassaftes zurückzuführen ist, geht mit Leukocytenanstieg einher.

Noch weit eingreifendere Störungen des Säurebasengleichgewichts als in der Verdauungsperiode kommen während

des physiologischen Schlafes zur Beobachtung. Im Gegensatz zu den in der Regel völlig kompensierten Verdauungsschwankungen tritt im Schlaf kein Ausgleich der Störung des Säurebasengleichgewichts ein, die Blutreaktion wird vielmehr in ausgesprochener Weise nach der sauren Seite verschoben. Gerade wegen dieses unterschiedlichen Verhaltens wäre es für die Deutung der Beziehungen zwischen Säurebasenhaushalt und Leukocytenzahl von Wichtigkeit, wenn wir auch über die Auswirkung der Azidose des Schlafes auf das Blutbild orientiert wären. Untersuchungen dieser Art fehlen in der Literatur jedoch völlig, ich habe mir deshalb in dieser Arbeit die Aufgabe gestellt, durch gleichzeitige Untersuchung der Schwankungen des Säurebasenhaushalts und der Leukocytenzahl im Schlaf eventuell vorhandene Zusammenhänge zu suchen.

Das Verhalten des Säurebasenhaushalts im Schlaf.

Veränderungen des Säurebasengleichgewichts im Schlaf sind zuerst von Straub beobachtet worden, der einen erheblichen Anstieg der alveolaren Kohlensäurespannung als charakteristisch für den Schlafzustand beschreibt. Straub sieht die Ursache hierfür in einer zunehmenden Verminderung der Erregbarkeit des Atemzentrums, die zu einer Herabsetzung der Ventilationsgröße und damit zu einer Kohlensäureretention im Blute führt. Diese Erhöhung der arteriellen Kohlensäurespannung wird nun nicht etwa durch eine Vermehrung der Blutbasen kompensiert, Bestimmungen des Kohlensäurebildungsvermögens ergaben vielmehr, daß die Alkalireserve keiner Veränderung unterliegt (Endres). Da nun die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes bestimmt wird durch das Verhältnis der freien zur gebundenen Kohlensäure, so muß der isolierte Anstieg der freien Kohlensäure eine Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite zur Folge haben. Diese während des Schlafes auftretende Gleichgewichtsstörung kommt nun nicht nur in den beschriebenen Blutveränderungen zum Ausdruck, sie läßt sich in gleicher Weise am Verhalten der Kohlensäurespannung der nach Haldane-Priestley gewonnenen Alveolarluft verfolgen, da nach den tierexperimentellen Feststellungen von Krogh und nach zahlreichen neueren Untersuchungen an Menschen (Bock und Field, Dautrebande u. a.) unter normalen Verhältnissen die Gasspannungen im Arterienblut und in den Lungenalveolen als identisch angesehen werden dürfen. Diese Feststellungen sind von besonderer Wichtigkeit für die Wahl

der Methodik, denn sie geben uns die Möglichkeit, bei der Untersuchung der schlafbedingten Veränderungen des Säurebasengleichgewichts die technisch schwierige Untersuchung der arteriellen Kohlensäurespannung und die noch kompliziertere Bestimmung der aktuellen Blutreaktion durch die leicht durchführbare Alveolargasanalyse zu ersetzen.

Die Befunde Straubs sind in der Folgezeit vielfach bestätigt und erweitert worden. Higgins gibt Zahlenwerte für die alveolare Kohlensäurespannung an, die fast identisch mit denen von Straub sind, er fand als Durchschnittswert im Wachzustand eine Kohlensäurespannung von 38 mm Hg, die im Schlaf auf 41 mm und mehr ansteigt. Eingehendere Untersuchungen des zeitlichen Verlaufs liegen von Baß und Herr vor. Sie konnten feststellen, daß am Spätabend zu einer Zeit, wo bereits ein lebhaftes Müdigkeitsgefühl besteht, sich höhere Kohlensäurewerte als am Tage finden. Unmittelbar nach dem Einschlafen erfolgt dann ein sprunghafter Anstieg der Kohlensäurespannung, wobei das Maximum etwa am Ende der ersten Schlafstunde erreicht wird. Entsprechend der dann einsetzenden Verflachung des Schlafes sinkt die alveolare Kohlensäurespannung in den späteren Schlafstunden allmählich wieder ab, doch wird das ursprüngliche Tagesniveau erst einige Zeit nach dem Erwachen wieder erreicht. Es kann somit nach diesen Ergebnissen die Höhe der alveolaren Kohlensäurespannung geradezu als ein Ausdruck der wechselnden Schlaftiefe angesehen werden. Von dieser Erkenntnis hat Regelsberger in seinen Untersuchungen über das Problem des Schlafes Gebrauch gemacht und durch automatische Registrierung der Kohlensäurekurve den Schlaf in allen seinen Schwankungen verfolgt.

Das Verhalten der Leukocythenkurve im Schlaf.

Es ist außerordentlich schwierig, wenn nicht unmöglich, auf Grund von Literaturstudien bestimmte Angaben über das Verhalten der Leukocyten während des Schlafes machen zu wollen. Die zahlreichen Arbeiten über die physiologischen Tagesschwankungen der Leukocyten sind hierfür durchweg unbrauchbar, da die Einflüsse von Nahrungsaufnahme, Verdauung, Körperbewegungen, Körperhaltung, Umgebungstemperatur meist gar nicht oder nur ganz ungenügend berücksichtigt worden sind. Hinzu kommt, daß nach den Feststellungen von Ponder, Saslow und Schweizer die Mehrzahl dieser Arbeiten mit unzureichender Methodik durchgeführt sind, so verlieren z. B. die zahlreichen Arbeiten von

Sabin und Mitarbeitern sowie von Shaw aus diesem Grunde jeden Wert für die Entscheidung der Frage. Bei kritischer Sichtung der Literatur verbleibt schließlich nur eine Untersuchung von Malvina Schweizer, die bei Vergleich der Leukocytenwerte kurz vor dem Erwachen mit den Zahlen, die nach dem Frühstück und einem kleinem Morgenspaziergang erhalten wurden, im allgemeinen eine weitgehende Uebereinstimmung beider Zählungen fand. In den Fällen jedoch, in denen stärkere Differenzen vorhanden waren, bestand eine Tendenz zum Anstieg der Leukocytenwerte nach dem Erwachen. Dieser Befund stimmt überein mit einer älteren Angabe von Fulpius, der während des natürlichen Schlafes eine Leukocytenverminderung bis zu 35% und eine relative Lymphocytose bis zu 60% feststellen konnte. Allerdings sind diese Resultate von Fulpius nicht unbestritten geblieben. Taddei gibt an, unter Schlafmittelwirkung zwar gleichfalls eine geringe Neigung zu Leukocytenabfall gesehen zu haben, dabei aber regelmäßig eine bedeutende procentische Abnahme der Lymphocyten bis auf 22%.

Die Frage nach dem Verhalten der Leukocyten während des Schlafes kann somit in keiner Weise als entschieden gelten, eine Neubearbeitung mit moderner Methodik, die die vielfachen Störungsmöglichkeiten durch äußere Einflüsse vermeidet, erschien dringend geboten.

Methodik.

Leukocytenzählung: Um Leukocytenschwankungen, die nicht durch den Schlaf hervorgerufen werden, zu verhüten, wurde für möglichste körperliche Ruhe, Nüchternheit und gleichmäßige Zimmertemperatur gesorgt. Die Blutentnahme erfolgte aus der Fingerbeere, wobei die ersten Tropfen nicht verwendet wurden. Stets wurden Doppelbestimmungen vorgenommen, wobei dieselben beiden, auf Uebereinstimmung geprüften Mischpipetten für alle Versuche verwendet wurden. Für jede Bestimmung wurden in 4 Neubauer-Zählnetzen insgesamt 16 große Felder von je 1 qmm Fläche ausgezählt, es beruht somit jeder Einzelwert auf der Zählung von durchschnittlich 1000—1600 Zellen.

Aus den 16 Einzelzählungen einer jeden Bestimmung wurde der mittlere Fehler des Mittelwerts nach der Formel

$$F_m = \sqrt{\frac{\Sigma f^2}{n(n-1)}}$$

berechnet. Der größte mittlere Fehler eines einzelnen Mittelwerts betrug dabei 7200 ± 213. Im arithmetischen Mittel aller Bestimmungen erhielten wir als Endergebnis: M ± F_m = 6263 + 204.

Blutbild: In den mit Methylalkohol fixierten und nach Giemsa gefärbten Ausstrichen wurden für jeden Einzelwert 200 Zellen ausgezählt.

Bestimmung der Kohlensäurespannung der offenen Alveolarluft: Verwendet wurde die Originalmethode von Haldane-Priestley, wobei die Entnahme der Alveolarluftprobe ausschließlich am Ende einer normalen Exspiration (Bock und Field, Dill) und stets nur in liegender Körperstellung vorgenommen wurde. Die Gasanalyse erfolgte im kleinen, tragbaren Haldane-Apparat. Die mitgeteilten Werte sind Mittelwerte aus je zwei Bestimmungen, wobei die Differenzen dieser beiden Bestimmungen je nach Atemtechnik der Versuchsperson 0,4—1,2 mm Hg, im Durchschnitt 0,7 mm Hg betrugen.

Verhalten von Leukocythenzahl und alveolarer Kohlensäurespannung im Mittagsschlaf.

Meine eigenen Versuche, die ich zur Aufklärung der Beziehungen zwischen den während des Schlafs auftretenden Störungen des Säurebasengleichgewichts und dem Verhalten der Leukocyten vorgenommen habe, wurden zunächst an Versuchspersonen durchgeführt, die sich im Mittagsschlaf befanden. Die Verhältnisse des Mittagsschlafes wurden gewählt, weil hier der Uebergang vom Wachzustand in festen Schlaf in einem relativ kurzen Zeitraum erfolgt, sodaß man erwarten durfte, die durch den Schlaf bedingten Veränderungen unabhängig von anderweitigen Einflüssen vorzufinden.

Im einzelnen gestaltete sich die Versuchsanordnung folgendermaßen:

Die Versuchspersonen legten sich in einem ruhigen Zimmer der Klinik auf einem bequemen Untersuchungssofa nieder. Nach 10—15 Minuten völliger Körperruhe wurde noch im Wachzustand die erste Doppelbestimmung von Leukocytenzahl und alveolarer Kohlensäurespannung vorgenommen. Der Haldane-Apparat war dabei so aufgestellt, daß ein Lagewechsel der auf der Seite liegenden Versuchspersonen nicht erforderlich war. Anschließend wurde abgewartet, bis tiefer Schlaf eingetreten war. Dies war in der Regel nach 45—60 Minuten der Fall. Erst dann erfolgten die Blutentnahmen für die zweite Doppelbestimmungen der Leuko-

cyten. Die Versuchspersonen erwachten durch den Einstich, blieben aber weiter ruhig liegen. Da sie ausnahmslos auch während der Zeit des Schlafes eine Aenderung der seitlichen Körperlage nicht vorgenommen hatten, konnten die Atemluftentnahmen für die Kohlensäurebestimmung ohne jeden Lagewechsel sofort angeschlossen werden. Die Atemluftentnahmen erfolgten sonach nicht eigentlich im Schlaf, sondern erst kurz nach dem Erwachen; ein solches Verfahren ist jedoch nach den Angaben Straubs durchaus gestattet und ohne wesentlichen Einfluß auf die erhaltenen Ergebnisse. Auch wir erhielten bei den beiden nacheinander ausgeführten Doppelbestimmungen trotz des zeitlichen Abstandes der zweiten Bestimmung vom Moment des Erwachens noch keinen sicheren Abfall des Kohlensäurewertes, die Differenzen der beiden Bestimmungen gingen auch in diesen Versuchen nicht über 0,9 mm Hg hinaus. Vom Zeitpunkt des Wiedererwachens an gerechnet, blieben die Versuchspersonen weitere 60 Minuten lang ruhig liegen, wobei darauf gesehen wurde, daß sie in dieser Zeit nicht etwa wieder einschliefen. Erst dann erfolgte die dritte Doppelbestimmung von Leukocytenzahl und alveolarer Kohlensäurespannung.

Es wurden also während der Periode des Mittagsschlafs zu drei verschiedenen Zeitpunkten Bestimmungen vorgenommen, die ersten vor dem Einschlafen, die zweiten im tiefsten Mittagsschlaf bezw. unmittelbar danach, die dritten eine Stunde nach dem Erwachen. Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 1—7 wiedergegeben.

Versuch 1.

	alv. CO_2	Leukocyten	Eos.	St.	Segm.	Ly.	Mono.
vor Schlaf	33,0	7100 ± 213	6	4	52	32	6
im Schlaf	39,4	5400 ± 161	4	3	50	38	5
nach Schlaf	33,8	6800 ± 165	4	3	58	30	5

Versuch 2.

	alv. CO_2	Leukocyten	Eos.	St.	Segm.	Ly.	Mono.
vor Schlaf	38,5	6100 ± 151	4	4	62	24	6
im Schlaf	41,7	5800 ± 138	2	6	54	32	6
nach Schlaf	39,9	6100 ± 142	3	4	60	28	5

Versuch 3.

	alv. CO_2	Leukocyten	Eos.	St.	Segm.	Ly.	Mono.
vor Schlaf	33,0	5500 ± 136	4	4	64	22	6
im Schlaf	34,0	4700 ± 132	2	7	58	28	5
nach Schlaf	33,7	5500 ± 114	3	5	60	27	5

Versuch 4.

	alv. CO_2	Leukocyten	Eos.	St.	Segm.	Ly.	Mono.
vor Schlaf	33,0	7100 ± 205	5	5	52	31	7
im Schlaf	39,1	54 0 ± 159	4	3	49	39	5
nach Schlaf	34,9	6800 ± 165	4	4	57	30	5

Versuch 5.

	alv. CO_2	Leukocyten	Eos.	St.	Segm.	Ly.	Mono.
vor Schlaf	30,0	7100 ± 104	3	4	65	21	7
im Schlaf	36,5	5500 ± 110	2	3	62	29	4
nach Schlaf	32,9	7000 ± 114	3	3	63	26	5

Versuch 6.

	alv. CO_2	Leukocyten	Eos.	St.	Segm.	Ly.	Mono.
vor Schlaf	32,0	6400 ± 110	2	3	59	32	4
im Schlaf	42,6	7100 ± 126	2	4	50	36	8
nach Schlaf	37,2	6400 ± 113	3	3	55	33	6

Versuch 7.

	alv. CO_2	Leukocyten	Eos.	St.	Segm.	Ly.	Mono.
vor Schlaf	28,8	5900 ± 144	1	2	53	35	9
im Schlaf	31,5	6400 ± 124	1	4	42	50	3
nach Schlaf	29,5	6200 ± 146	1	3	48	39	9

Wenn wir zunächst das Verhalten der alveolaren Kohlensäurespannung während des Mittagsschlafes betrachten, so sehen wir in allen Versuchen einen Anstieg der Kohlensäurewerte, dessen Ausmaß in den einzelnen Versuchen zwar verschieden war (Mindestanstieg 1,0; Höchstanstieg 10,6 mm Hg), der aber doch in allen Versuchen ausnahmslos nachweisbar war. Im Gegensatz zu der landläufigen Meinung wird also auch im Mittagsschlaf ein recht tiefer Schlafzustand mit der charakteristischen azidotischen Verschiebung des Säurebasengleichgewichts erreicht. Die Erhöhung der Kohlensäurespannung überdauert den Schlafzustand, selbst 60 Minuten nach dem Erwachen liegen die Werte in jedem einzelnen Versuch noch über den Ausgangswerten.

Auch die Leukocytenzahlen lassen ein charakteristisches Verhalten erkennen. In 5 von 7 Versuchen sinkt während des Mittagsschlafes die Gesamtzahl ab, in allen diesen Versuchen in einem Maße, daß die Fehlerbreite der Methode weit überschritten wurde. Eine Ausnahme machen nur die Versuche 6 und 7. Das abweichende Verhalten in Versuch 6 ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Versuchsperson im Gegensatz zu allen übrigen, die nüchtern zur Untersuchung kamen, vor dem Versuch eine gute reichliche Mahlzeit zu sich ge-

nommen hatte. Wir haben den Leukocytenanstieg hiernach wohl nicht als Folge des Schlafes, sondern als Reaktion auf die Nahrungsaufnahme zu deuten. In Versuch 7 war ein derartiger Störfaktor nicht nachweisbar. Es muß jedoch darauf aufmerksam gemacht werden, daß die schlafbedingte azidotische Verschiebung des Säurebasengleichgewichts in diesem Versuch auffällig gering war, sodaß ein stärkerer Abfall der Leukocytenzahl von vornherein nicht erwartet werden konnte.

Als charakteristisch für den Schlafzustand ist sonach eine Tendenz zum Absinken der Leukocytengesamtzahl zu betrachten. Eine Durchsicht der Blutbilder ergibt nun, daß die einzelnen Leukocytenarten an diesem Leukocytenabfall nicht gleichmäßig beteiligt sind. Berechnet man aus den hier gegebenen Prozentwerten die absoluten Zahlen für die einzelnen Zellgruppen, so sieht man, daß die Schwankungen im wesentlichen die Gruppe der Segmentkernigen betrifft, während die absolute Lymphocytenzahl nur unwesentliche und uncharakteristische Veränderungen aufweist. Im qualitativen Blutbild findet dieses Verhalten seinen Ausdruck in einer während des Schlafes auftretenden relativen Lymphocytose mit entsprechendem Abfall der segmentkernigen, neutrophilen Leukocyten. Innerhalb der Gruppe der neutrophilen Zellen tritt dabei eine Kernverschiebung nicht auf, und ebensowenig findet sich bei den Lymphocyten eine nachweisbare Aenderung des Kernbildes. Alle diese Befunde sprechen in dem Sinne, daß es sich bei den während des Mittagsschlafes auftretenden Leukocytenschwankungen nicht etwa um eine Einwirkung auf die Funktion der blutbildenden Organe handelt. Wir werden vielmehr nicht fehlgehen, wenn wir die Leukocytenbewegungen als Ausdruck einer Aenderung der Zellverteilung innerhalb des Gefäßsystems ansehen. Gegen eine derartige Anschauung kann nicht geltend gemacht werden, daß doch in meinen Versuchen eine Verschiebung des Prozentverhältnisses zwischen den beiden Hauptzellgruppen auftritt, denn es ist ohne weiteres vorstellbar, daß Kräfte, die von Einfluß auf die Zellverteilung sind, an der einen Zellgruppe in stärkerem Maße als an der anderen angreifen. Daß wir gerade bei den neutrophilen Zellen eine besonders ausgeprägte Reaktion auf die Azidose des Mittagsschlafes antreffen, nimmt nicht wunder, wenn wir daran erinnern, daß die neutrophilen Zellen ja auch sonst in ganz besonderem Maße auf alle Einflüsse ansprechen, die auf die amöboide Beweglichkeit, das Haftvermögen und andere Oberflächeneigenschaften der Leukocyten wirksam werden.

Verhalten von Leukocytenzahl und alveolarer Kohlensäurespannung während des Nachtschlafes.

Als Ergebnis der bisher beschriebenen Versuche hatten wir feststellen können, daß während des Mittagsschlafes gleichzeitig und anscheinend auch in innerem Zusammenhang miteinander eine azidotische Verschiebung des Säurebasengleichgewichts und ein Absinken der Leukocytenzahl erfolgt. Mit noch größerer Berechtigung würden wir einen Kausalzusammenhang annehmen dürfen, wenn sich nachweisen ließe, daß die Intensität der Azidose und das Ausmaß des Leukocytenabfalls jeweils einander parallel gingen. Allerdings ist es nicht statthaft, zu diesem Zwecke die an verschiedenen Versuchspersonen erhaltenen Werte miteinander zu vergleichen, denn bei einem solchen Vorgehen würde die individuelle Reaktionsweise der einzelnen Versuchspersonen ja unberücksichtigt bleiben. Die Versuchsanordnung muß vielmehr so getroffen werden, daß bei ein und derselben Versuchsperson verschiedene Grade schlafbedingter Azidose in ihrer Auswirkung auf Leukocytenzahl und Blutbild miteinander verglichen werden.

Von Baß und Herr war festgestellt worden, daß die durch den Nachtschlaf hervorgerufene Verschiebung des Säurebasengleichgewichts nach der sauren Seite ihren Höhepunkt bereits in den ersten Schlafstunden erreicht, und daß anschließend — entsprechend der allmählich einsetzenden Verflachung des Schlafes — die azidotische Störung sich langsam zurückbildet, sodaß in den frühen Morgenstunden das Ausmaß der Erhöhung der alveolaren Kohlensäurespannung wesentlich unter den anfangs erreichten Maximalwerten zurückbleibt. Unter Berücksichtigung dieser Befunde habe ich bei den gleichen Versuchspersonen, bei denen ich vorher die Untersuchungen über die Wirkung des tiefen Mittagsschlafes auf das Leukocytenbild durchgeführt hatte, nun auch analoge Versuche in den frühen Morgenstunden vorgenommen. Ich gewann damit die Möglichkeit, am gleichen Individuum die Reaktion der Leukocyten auf Zustände stärkerer (Mittagsschlaf) und geringerer (Morgenschlaf) Azidose miteinander vergleichen zu können.

Bei Untersuchung des Morgenschlafes bin ich so vorgegangen, daß ich den Versuchspersonen, die die Nacht in ihrer eigenen Wohnung verbrachten, die Anweisung gab, den Versuchsleiter im Bette liegend zu erwarten. Die Untersuchungen wurden gegen 7 Uhr morgens durchgeführt, die Versuchspersonen wurden in der Regel noch schlafend ange-

troffen, sie erwachten wie in den früheren Versuchen erst durch den Schmerzreiz des Einstiches bei der Blutentnahme. Die technische Durchführung der Bestimmungen gestaltete sich wie bei den früheren Untersuchungen, sodaß sich eine eingehende Beschreibung erübrigt. Es darf nur bemerkt werden, daß der Gasanalysenapparat zum Zwecke des Temperaturausgleichs stets schon am Vorabend in die Wohnung der Versuchsperson geschafft worden war.

Versuch 8.

(Die gleiche Versuchsperson wie in Versuch 4).

	alv. CO_2	Leukocyten	Eos.	St.	Segm.	Ly.	Mono.
Wachzustand	33,0	7100 ± 205	5	5	52	31	7
Morgenschlaf	35,3	5900 ± 105	1	4	53	40	2
Mittagsschlaf	39,1	5400 ± 159	4	3	49	39	5

Versuch 9.

(Die gleiche Versuchsperson wie in Versuch 5).

	alv. CO_2	Leukocyten	Eos.	St.	Segm.	Ly.	Mono.
Wachzustand	30,0	7100 ± 104	3	4	65	21	7
Morgenschlaf	33,4	5600 ± 99	2	3	62	30	3
Mittagsschlaf	36,5	5500 ± 110	2	3	62	29	4

Aus den Tabellen 8 und 9 geht hervor, daß die azidotische Störung des Säurebasengleichgewichts um die Zeit des morgendlichen Erwachens tatsächlich weit weniger ausgeprägt ist als während des Mittagsschlafs, die Werte der alveolaren Kohlensäurespannung halten frühmorgens etwa die Mitte zwischen den vor und während des Mittagsschlafes erhaltenen Werten. Eine Betrachtung der Leukocytenzahlen ergibt nun, daß die Annahme quantitativer Beziehungen zwischen Intensität der azidotischen Verschiebung und Ausmaß der Leukocytenerniedrigung tatsächlich viel Wahrscheinlichkeit für sich hat. Auch während des morgendlichen Halbschlafes liegen die Leukocytenwerte erheblich unter denen des Wachzustandes, aber das Ausmaß der Senkung bleibt doch hinter der während des Mittagsschlafes gefundenen zurück. Wir treffen sonach eine ähnliche Abhängigkeit an wie unter den Verhältnissen des Mittagsschlafs, auch dort war ja die ausgeprägte Azidose auf der Höhe des Schlafes verknüpft mit einem starken Leukocytenabfall, während die nach Beendigung des Mittagsschlafs stattfindende Rückbildung der azidotischen Störung ihren Ausdruck in einem Wiederansteigen der Leukocytenzahl fand.

In Versuch 8 und 9 war ebenso wie in den früheren Versuchen eine Untersuchung des Blutbildes vorgenommen wor-

den. Diese Festlegung des qualitativen Blutbildes am Ende des Nachtschlafes war wichtig für die Entscheidung der Frage, in welcher Weise die schlafbedingte Azidose zu Aenderungen der Zellzahl führt: Wenn entgegen unserer Auffassung die Leukocytenschwankungen nicht durch Verteilungsänderung, sondern durch Beeinflussung von Blutbildung oder Blutzerfall zu erklären wären, so müßte der langdauernde Einfluß des Nachtschlafes stärkere Veränderungen des Blutbildes setzen als der zeitlich begrenzte Mittagsschlaf. Eine vergleichende Betrachtung der Blutbilder ergibt aber, daß dies durchaus nicht der Fall ist. Wir finden im Gegenteil, daß in beiden Fällen außerordentlich ähnliche Blutbilder erhalten werden, insbesondere tritt auch nach dem Nachtschlaf keine Verschiebung des Kernbildes ein, die etwa als Ausdruck einer Funktionsänderung der blutbildenden Organe gedeutet werden könnte.

Versuch 10.

Die gleiche Versuchsperson wie in Versuch 6)

	alv. CO_2	Leukocyten	Eos.	St.	Segm.	Ly.	Mono.
Wachzustand	32,0	6400 ± 110	2	3	59	32	4
Morgenschlaf	36,9	6700 ± 141	2	3	57	34	4
Mittagsschlaf	42,6	7100 ± 126	2	4	50	36	8

Versuch 11.

(Die gleiche Versuchsperson wie in Versuch 7)

	alv. Co_2	Leukocyten	Eos.	St.	Segm.	Ly.	Mono.
Wachzustand	28,8	5900 ± 144	1	2	53	35	9
Morgenschlaf	29,3	5500 ± 136	3	3	55	31	8
Mittagsschlaf	31,5	6400 ± 124	1	4	42	50	3

Die Versuche 10 und 11 wurden an den beiden Versuchspersonen durchgeführt, die bei Untersuchung des Mittagsschlaf Besonderheiten der Reaktionsweise hatten erkennen lassen. Bei der Versuchsperson des Versuchs 10 (6) hatte die Azidose des Mittagsschlafes nicht wie sonst zu einer Senkung, sondern zu einem deutlichen Anstieg der Leukocytenzahl geführt. Dasselbe eigenartige Verhalten findet sich nun auch als Nachwirkung des Nachtschlafs, wobei entsprechend der geringeren Zunahme der alveolaren Kohlensäurespannung auch die morgendlichen Leukocytenwerte etwa die Mitte zwischen den im Wachzustand und den im Mittagsschlaf vorhandenen halten. Eine Ursache für dieses paradoxe Verhalten kann ich nicht angeben.

Bei der Versuchsperson des Versuchs 11 (7) waren während des Mittagsschlafes entsprechend der hier nicht sehr ausgeprägten azidotischen Verschiebung nur geringfügige, die Fehlergrenze nicht sicher überschreitende Veränderungen der

Leukocytenzahl aufgetreten. Als Nachwirkung des Nachtschlafes wurde ein ähnlicher Befund erhoben, einer Erhöhung der alveolaren Kohlensäurespannung um nur 0,5 mm Hg entsprach eine annähernde Konstanz der Leukocytenzahl, die Verminderung der Gesamtzahl um 400 Zellen muß als noch innerhalb der Schwankungsbreite liegend betrachtet werden.

Deutung des Ergebnisses.

Bei 5 von 7 Versuchspersonen hatte ich als Begleiterscheinung der Azidose des Schlafes einen Abfall der peripheren Leukocytenzahl feststellen können, wobei das Ausmaß der Störung des Säurebasengleichgewichts und der Leukocytenverminderung einander parallel gingen. Die Konstanz dieses Verhaltens unter den verschiedensten Versuchsbedingungen ließ es wahrscheinlich erscheinen, daß es sich bei dem Zusammentreffen von schlafbedingter Azidose und Verminderung der peripheren Leukocytenzahl nicht um ein zufälliges zeitliches Nebeneinander handelt, sondern daß ein Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten der azidotischen Störung und der Leukopenie besteht.

Bei Besprechung der einzelnen Versuche hatte ich schon darauf aufmerksam gemacht, daß es nicht zulässig erscheint, diesen Zusammenhang in einer Einwirkung der Azidose auf Blutbildung oder Blutzerfall sehen zu wollen. Ich hatte es vielmehr als wahrscheinlich hingestellt, daß es sich bei den Schwankungen der Leukocytenzahl um Aenderungen der Zellverteilung innerhalb des Gefäßsystems handelt. Wir müssen deshalb versuchen, uns eine Vorstellung zu bilden, wie Störungen des Säurebasengleichgewichts zu derartigen Verteilungsänderungen der Leukocyten führen können.

Hierzu ist zunächst zu bemerken, daß sich ein direkter Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes auf die Oberflächeneigenschaften der Leukocyten experimentell beweisen läßt, so führt nach Schwyzer eine p_H-Erniedrigung zu einer Erhöhung der Oberflächenspannung und damit zu einer Verminderung der Klebrigkeit und des Anhaftevermögens der Leukocyten. Es ist leicht einzusehen, daß auf diesem Wege Aenderungen der Leukocytenverteilung zustande kommen können, wobei weiterhin zu erwarten ist, daß die neutrophilen Zellen als die amöboid beweglichsten und reaktionsfähigsten Blutzellen von den zahlenmäßigen Schwankungen in besonderem Maße betroffen sein werden.

Wenn es sonach auch möglich erscheint, die Abhängigkeit der Leukocytenbewegungen von der azidotischen Störung des

Säurebasengleichgewichts in dieser einfachen Weise zu deuten, so ist doch noch ein anderer Weg denkbar. Nach Atzler und Lehmann sowie Fleisch genügen schon ganz geringfügige Verschiebungen der aktuellen Blutreaktion, um Aenderungen der Gefäßweite und damit des Stromvolums zu bewirken. Daß auch die Azidose des Schlafes den Blutkreislauf in ausgesprochener Weise beeinflußt, geht aus zahlreichen, klinischen Beobachtungen hervor, so tritt während des Schlafes eine schon äußerlich in Gesichtsrötung und Erhöhung der Hauttemperatur erkennbare Aenderung der Kapillardurchblutung ein, und es erfolgt ein Absinken von Blutdruck und Pulsfrequenz (Klewitz). Nach diesen Befunden dürfen wir annehmen, daß während des Schlafes die Stromgeschwindigkeit des Blutes eine Verringerung erfährt. Zwischen Stromgeschwindigkeit und Verhalten der Leukocyten bestehen nun aber bestimmte Beziehungen in der Art, daß mit dem Einsetzen einer Stromverlangsamung die Leukocyten aus dem korpuskulären Achsenstrom in die langsamer fließende plasmatische Randzone übertreten und an der Gefäßwand zum Stillstand kommen können, ein Vorgang, der von Einfluß auf die Zellverteilung sein muß.

In der Tatsache, daß eine Verschiebung der Blutreaktion in verschiedener Weise zu einer Aenderung der Leukocytenverteilung führen kann, sehe ich dann auch den Schlüssel für das Verständnis der auffälligen Diskrepanz zwischen den in dieser Arbeit mitgeteilten Befunden und den Beobachtungen von Habs bei den digestiven Leukocytenschwankungen. Ich hatte feststellen können, daß die Azidose des Schlafes in der Regel mit einer Leukocytenverminderung verbunden ist, Habs hatte dagegen gefunden, daß als Ursache der initialen Verdauungsleukopenie gerade die Verdauungsalkalose anzusehen ist, während die nachfolgende Verdauungsazidose mit einer Leukocytenvermehrung einhergeht.

Meines Erachtens handelt es sich hier nur um einen scheinbaren Gegensatz, der eine Aufklärung findet, wenn man die verschiedenartigen Entstehungsbedingungen der Störungen des Säurebasenhaushaltes berücksichtigt. Bei der Azidose des Schlafes handelt es sich um eine dekompensierte Azidose, die das gesamte Gefäßsystem in gleicher Weise betrifft. Die Verdauungsalkalose kommt dagegen so zustande, daß die Salzsäureabsonderung in den Magen zu einem Alkaliüberschuß ausschließlich im Pfortadergebiet führt, während im großen Kreislauf die Störung sofort durch Kohlensäureretention kompensiert wird. Wir haben also im Falle der Verdauungsalkalose

eine ausgesprochene p_H-Differenz zwischen zwei Gefäßprovinzen, im Falle der schlafbedingten Azidose dagegen eine Störung, die sich gleichmäßig auf das gesamte Kreislaufsystem erstreckt. Ein weiterer Gegensatz zwischen beiden Zuständen besteht darin, daß im Schlaf eine echte Azidose mit Verschiebung der aktuellen Blutreaktion vorliegt, daß dagegen die digestiven Störungen des Säurebasenhaushalts durch regulatorische Vorgänge so vollkommen ausgeglichen werden, daß nur das Pufferungsvermögen, nicht aber die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes eine Aenderung erfährt. Bei Berücksichtigung dieses unterschiedlichen Verhaltens wird es verständlich, daß sich die beiden wichtigsten physiologischen Formen der Störung des Säurebasengleichgewichts in der Art ihrer Einwirkung auf die periphere Leukocytenzahl unterscheiden.

Wichtiger aber als die Konstatierung dieser Besonderheiten bleibt die Feststellung, daß auch die physiologische Azidose des Schlafes von ähnlich maßgebendem Einfluß auf die periphere Leukocytenzahl ist, wie er von Hoff für eine Reihe von pathologischen Azidose und von Habs für die digestiven Leukocytenschwankungen nachgewiesen war.

Zusammenfassung.

Ausgehend von den Beobachtungen Hoffs über die Abhängigkeit des Blutbildes von Störungen des Säurebasenhaushalts wird untersucht, ob Beziehungen zwischen der physiologischen Azidose des Schlafes und der peripheren Leukocytenzahl bestehen. Von den Versuchsergebnissen ist hervorzuheben:

1. Die Azidose des Mittagsschlafes war bei 5 von 7 Versuchspersonen von einem Abfall der peripheren Leukocytenzahl um durchschnittlich 1200 Zellen begleitet, dabei fand die nach Beendigung des Mittagsschlafes stattfindende Rückbildung der Azidose ihren Ausdruck in einem Wiederansteigen der Leukocytenzahl. Abgesehen von einer Neigung zu relativer Lymphocytose wurden konstante Veränderungen des Blutbildes nicht beobachtet.

2. Während des Nachtschlafes trat bei der Mehrzahl der Versuchspersonen gleichfalls eine Leukopenie auf, deren Ausmaß jedoch hinter der Leukocytenverminderung des Mittagsschlafes zurückblieb (Untersuchung in den frühen Morgenstunden). Auch der Anstieg der alveolaren Kohlensäurespannung war um die Zeit des morgendlichen Er-

wachens weit weniger ausgeprägt als während des Mittagsschlafes.

3. Aus der Feststellung, daß die Intensität der azidotischen Störung und der Grad des Leukocytenabfalls einander weitgehend parallel gehen, wird geschlossen, daß ein Kausalzusammenhang zwischen Auftreten von Azidose und Leukopenie besteht. Das Wesen der hier zu Tage tretenden Abhängigkeit wird in einer Einwirkung der Azidose auf die Leukocytenverteilung innerhalb des Gefäßsystems gesehen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Klewitz für die Ueberlassung des Themas sowie Herrn Dr. habil. Habs für Beratung und Hilfe bei Durchführung und Niederschrift der Arbeit zu danken.

Schrifttum.

Atzler, E. und G. Lehmann: Ueber den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Gefäße. Pflügers Arch. 190, 118, 1921 — 193, 463, 1922 — 197, 221, 1922.

Baß, E. und K. Herr: Untersuchungen über die Erregbarkeit des Atemzentrums im Schlaf (gemessen an der Alveolargasspannung der Kohlensäure). Zeitschr. f. Biol. Bd. 75, S. 279, 1922.

Bock, A. V. and H. Field jr.: The carbon dioxide equilibrium in alveolar air and arterial blood. J. of biol. Chem. 62, 269, 1924.

Dautrebande, Lucien: Der Gaswechsel in den Lungen und in den Geweben. Erg. inn. Med. 40, 336.

Dill, D. B., J. S. Lawrence, L. M. Hurxthal and A. V. Bock: The carbon dioxide equilibrium in alveolar air and arterial blood. III. Exercising subjects. Journ. of biol. chem. Bd. 74, Nr. 2, S. 313—320, 1927.

Endres, G.: Atmungsregulation und Blutreaktion im Schlaf. Biochem. Zeitschr. 142, S. 53, 1923.

Fleisch, A.: Die Wasserstoffionenkonzentration als peripher regulatorisches Agens der Blutversorgung. Z. allg. Physiol. 19, 269, 1921.

Fletcher, E. Gordon and Graeme Mitchell: Physiologie variations in the leucocytes in infants and in children. Americ. journ. of dis. of childr. Bd. 34, Nr. 5, S. 807—814, 1927.

Habs, H.: Säurebasenhaushalt und digestive Leukocytenschwankungen. Habilitationsschrift. Marburg 1936.

Haldane, J. S. and J. G. Priestley: The regulation of the lung ventilation. J. of Physiol. 32, 225, 1905.

Heinsheimer, S.: Ueber den Einfluß der Azidose und der Alkalose auf das weiße Blutbild. Frankf. Z. Path. 39, 277—287, 1930.

Hoff, F.: Blut und vegetative Regulation. Erg. inn. Med. 33, 195, 1928.

—— Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes. Erg. inn. Med. 46, 1, 1934.

Higgins, H. L.: The influenze of food, posture an other factors on the alveolar carbon dioxide tension in man. American. Journ. of Physiol. 34, 114, 1914.

Klewitz, F.: Der Puls im Schlaf. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 112, 38, 1913.

— — Der Mechanismus der Herzaktion im Schlafe. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 130, S. 212—221, 1919.

Martin, Harold Eric: Physiological leucocytosis. The variation in the leucocyte count during rest and exercise, and after the hypodermic injection of adrenaline. J. of Physiol. 75, 113—129, 1932.

Ponder, Eric; George Saslow and Malvina Schweizer: On variations in the whitecell count of man. Quart. J. exper. Physiol. 21, 21—35, 1931.

Regelsberger, H.: Das Problem des Schlafes. Neue Dtsch. Klinik. XI, 533—542 u. 765—772, 1933.

Sabin, F. R., R. S. Cunningham, C. A. Doan and J. A. Kindwall: The normal rhythm of white blood cells. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 37, Nr. 1, S. 14—67, 1925.

Shaw, A. F. Bernard: The influence of the vasomotor state of the peripheral bloodvessels on the leucocytic content of the blood. Journ. of pathol. a bacteriol. Bd. 29, Nr. 4, S. 389—398, 1926.

— — The diurnal tides of the leucocytes of man. Journ. of pathol. a bacteriol. Bd. 30, Nr. 1, S. 1—19, 1927.

Smith, Christianna and Anna Mary Mc Dowell: Normal rhythm of white blood cells in women. Arch. int. Med. 43, 68—84, 1929.

Schweizer, Malvina: The „basal level" of the white cell count in man. Americ. J. Physiol. 105, 217—219, 1933.

Schwyzer, F.: Beobachtungen an Leukocyten bei Variationen der Ionenkonzentration. Biochem. Z. 60, 447, 1914.

Straub, H.: Ueber Schwankungen in der Tätigkeit des Atemzentrums, speziell im Schlaf. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 117, 397, 1915.

— — Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. Ergebn. der inneren Med. und Kinderheilkunde. 25, 92, 1924.

Taddei, Giovanni: Delle variazioni della formula leucocitaria durante il sonno da ipnotici. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. 11, S. 359—372, 1919.

Zirm, Konrad L. und Wolf Bauermeister: Ueber physiologische Tagesschwankungen der Leukocyten. Z. klin. Med. 125, 282—293, 1933.

Lebenslauf.

Am 26. Februar 1907 als Sohn des Lehrers Friedrich Schröder und seiner Ehefrau Marie geb. Bergmann zu Kassel-Bettenhausen geboren, fand ich nach 4 jährigem Besuch der Bürgerschule Aufnahme im Wilhelmsgymnasium zu Kassel. Infolge eines Unfalles mußte ich die Schule verlassen und konnte erst nach Wiederherstellung meiner Gesundheit im Jahre 1928 mich für die Reifeprüfung, die ich als Nichtschüler ablegte, vorbereiten.

Im Wintersemester 1929/30 begann ich mit dem Studium in Frankfurt-Main; blieb dann zwei Semester in München und kam im 4. Semester nach Marburg, wo ich am 23. IV. 1932 die ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ablegte. Nachdem ich das erste klinische Semester in Marburg und die beiden nächsten wieder in München verbracht hatte, wandte ich mich im 9. Semester erneut nach Marburg und bestand hier am 14. VI. 1935 die ärztliche Staatsprüfung.

Am 25. VI. begann ich als Medizinalpraktikant der chirurgischen Station des Hessischen Diakonissenhauses zu Kassel meine Tätigkeit. Hier verblieb ich bis zum 31. XII. 1935. Am 1. I. 1936 setzte ich meine M.P.-Tätigkeit in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Marburg bis zum heutigen Tage fort.

Meine akademischen Lehrer waren in:

Frankfurt-Main: Bluntschli.

München: Bürkle de la Camp., Döderlein, Fahrig, Felix, Frank, Kißkalt, Lexer, Mollier, Fr. v. Müller, v. Pfaundler, v. Romberg, v. Seemen, Straub, Wassermann, Weber, v. Zumbusch, Zweifel.

Marburg: Baur, Boeminghaus, Brock, Dittler, Eimer, Enke, Freudenberg, Göppert, Grüter, Hildebrand, Jahrmärker, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schrader, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Wahl.